

ÜBER DEN VERGLEICH DER DIAZEPAM -,
METUCLAZEPAM - UND DESIMIPRAMININDUZIERTEN
WACHSTUMHORMONSTIMULATION BEIM MENSCHEN

JÜRGEN TREUSCH

1985

*Less
München*

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus ,

Über den Vergleich der diazepam-, metocla-
zepam- und desimipramininduzierten Wachstum-
hormonstimulation beim Menschen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Jürgen Treusch

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Hippius

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 27.06.1985

Die an dieser Stelle gegebene Möglichkeit,
denen zu danken, die mir bei dieser Arbeit
geholfen haben, möchte ich gerne nutzen.

Herrn Oberarzt Dr. med. G. Laakmann für die
Überlassung des Dissertationsthemas und seine
geduldige Hilfe.

Herrn Prof. Dr. med. H. Hippius für die Über-
nahme des Referates und die Erlaubnis, an
seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. N. Matussek, in dessen
Labor die Hormonspiegel von Frau E. Schmitt
bestimmt wurden.

Frau A. Eichmeier für die engagierte Hilfe
bei den Untersuchungen.

INHALTSVERZEICHNIS

<u>A EINLEITUNG</u>	Seite
1. Die Beeinflussung der Hypophysenvorder- lappenhormonsekretion durch Psychophar- maka als Grundlage eines Biologisch-Psy- chiatrischen Untersuchungsmodells	4
2. Untersuchungen über die medikamentenin- duzierte Wachstumshormonstimulation beim Menschen	5
 <u>B FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG</u>	
1. Wahl der Testsubstanzen	8
2. Konkrete Fragestellung	9
3. Versuchsanordnung	10
 <u>C VERSUCHSAUFBAU</u>	
1. Auswahl der Probanden	12
2. Untersuchungskonzept	12
3. Versuchsablauf	13
- Blutentnahmen	14

	Seite
- Puls und Blutdruckmessung	14
- EKG-Schreibung	15
4. Testsubstanzen und Applikation	15
5. Serumspiegelbestimmungen und Methoden	16
6. Statistische Methoden	17

D ERGEBNISSE

1. Graphische Darstellung, tabellarische Auflistung und Beschreibung der GH-Sekretion der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung der verschiedenen Testsubstanzen	
- Vorbemerkungen und Zuordnung der verwendeten graphischen Symbole	19
- GH-Sekretion nach Placebo i.v.	20
- GH-Sekretion nach Desimipramin 75mg i.m.	22
- GH-Sekretion nach Diazepam 10 mg p.o.	24
- GH-Sekretion nach Diazepam 10 mg i.v.	26
- GH-Sekretion nach Metuclazepam 10mg p.o.	28
- GH-Sekretion nach Metuclazepam 30mg p.o.	30
2. Graphische Darstellung, tabellarische Auflistung und Beschreibung der GH-Mittelwertskurven nach Verabreichung der verschiedenen Testsubstanzen im paarweisen Vergleich	32

	Seite
- Placebo i.v. - DMI 75 mg i.m.	33
- Diazepam p.o. - Diazepam i.v.	34
- Metuclazepam 10mg-Metuclazepam 30mg	35
- Mittelwertstabelle ($\bar{x}$)	36
3. Graphische Darstellung und tabellarische Auflistung der GH-Gesamtausschüttung aller Probanden nach Verabreichung der Test- substanzen	37
4. Graphische Darstellung und tabellarische Auflistung der Serumkonzentrationen ($\bar{x}$) von Metuclazepam nach Verabreichung in den Dosierungen von 10 und 30 mg p.o.	39
5. Ergebnisse der Messungen von Blutdruck-, Puls- und EKG-Schreibung	42
6. Nebenwirkungen	42
 <u>E AUSWERTUNG</u>	
1. Vergleich der GH-Sekretion, deskrip- tive und statistische Auswertung	45
2. Auswirkungen des Metuclazepam-Serum- spiegels auf die GH-Sekretion	52

	Seite
3. Untersuchung von Blutdruck-, Puls- und EKG-Schreibung	53
4. Auswirkungen der Medikamentenneben- wirkungen auf die GH-Sekretion	54

<u>F DISKUSSION</u>	57
---------------------	----

<u>G ZUSAMMENFASSUNG</u>	60
--------------------------	----

<u>H ANLAGEN</u>	62
------------------	----

<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	78
-----------------------------	----

A EINLEITUNG

1. Die Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen- hormonsekretion durch Psychopharmaka als Grundlage eines Biologisch-Psychiatrischen Untersuchungsmodells

Da angenommen werden kann, daß Psychopharmaka eine funktionelle Beeinflussung zentralnervöser aminerger Neuronensysteme bewirken und diese wiederum die Sekretion von Hypophysenvorderlappenhormonen beeinflussen können, wurde der Effekt von Psychopharmaka auf die HVL-Hormonsekretion beim Menschen untersucht.

Hierbei konnte gezeigt werden, daß verschiedene Psychopharmakagruppen eine unterschiedliche Beeinflussung der HVL-Hormonsekretion hervorrufen und ihnen spezifische HVL-Hormonsekretionsprofile zugeordnet werden können. Neuroleptika zum Beispiel steigern die Prolaktinsekretion (30), während trizyklische Antidepressiva die Ausschüttung von Wachstumshormon und Prolaktin erhöhen können (24).

Auf diesen Zusammenhängen basiert ein am Menschen anwendbares Untersuchungsmodell, mit dem es möglich erscheint, die Wirkung zentralnervöser Substanzen indirekt, durch Messung der HVL-Hormonsekretion zu untersuchen. Auch Aussagen über den Funktionszustand

der an der HVL-Hormonsekretion beteiligten Neurónen-systeme sind denkbar (3,6,7,11,24,25,28,29,35,39). So konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß sich die, durch das Antidepressivum Desimipramin (DMI) verursachte Ausschüttung von Wachstumshormon (GH) bei gesunden Probanden und depressiven Patienten signifikant unterscheidet, was darauf hindeutet, daß eine Unterfunktion Noradrenerger- α -Neurone bei depressiven Patienten vorliegt (25).

Voraussetzung für derartige Untersuchungen sind allerdings zentralnervös wirkende Substanzen, die eine zuverlässige Sekretion von HVL-Hormonen auslösen.

2. Untersuchungen über die medikamenteninduzierte Wachstumshormon-(GH)-stimulation beim Menschen

Wie bereits erwähnt wirken Psychopharmaka vor allem auf die Sekretion von PRL und GH. Deshalb konzentrieren sich die Untersuchungen auch auf diese beiden Hormone. Aus zahlreichen, über dieses Teilgebiet der neuroendokrínologischen Forschung vorliegenden Veröffentlichungen, kann eine ganze Reihe von Substanzen zusammengestellt werden, bei denen ein GH-stimulierender Effekt aufgezeigt werden konnte.

Einige uns wichtig erscheinende Untersuchungen seien hier aufgeführt.

Neben Antidepressiva wie Desimipramin und Chlorimipramin (23,24,25) führte auch die Verabreichung von L-Dopa (4,15), Dopamin (30,31), Clonidin (27,36), 5-Hydroxytryptophan (18,57), γ -Hydroxybuturic acid (50), γ -Amino- β -hydroxybuturic acid (13,22,51), D-Amphetamine (28,29), Baclofen (20) und auch die von uns untersuchten Benzodiazepine (9,10,16,17,21, 26,32,49,54) zu einer GH-Stimulation.

Diese Auflistung völlig unterschiedlicher Substanzen, mit den ihnen zugeschriebenen, teilweise gegensätzlichen neuroendokrinen Wirkmechanismen, läßt die Schwierigkeiten erkennen, die bei der Zuordnung der benzodiazepininduzierten GH-Sekretion zu einem bestimmten Neurotransmittersystem auftreten.

Aber auch ohne genaue Kenntnis der zugrundeliegenden Wirkmechanismen, sind durch die weitere Untersuchung von GH-stimulierenden Substanzen Ergebnisse denkbar, die diagnostisch oder therapeutisch verwertbar sein könnten.

So konnte zum Beispiel gezeigt werden, daß die Verabreichung von Desimipramin (DMI) bei gesunden männlichen Probanden eine deutliche GH-Stimulation

verursacht. Nach der gleichen Dosis DMI erfolgte bei Neurotikern eine überschießende GH-Stimulation, während bei endogen Depressiven kein GH-Sekretionsanstieg beobachtet werden kann (12).

Derartige Ergebnisse sind auch nach Verabreichung anderer, eine GH-Sekretion induzierender Psychopharmaka denkbar. Die vorliegende Arbeit sollte den GH-stimulierenden Effekt von Benzodiazepinen untersuchen.

B FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

1. Wahl der Testsubstanzen

Syvälähti und Kanto berichteten 1975 (49), daß Diazepam einen signifikanten und dosisabhängigen Anstieg der GH-Sekretion beim Menschen verursacht, wobei der maximale GH-Anstieg zwischen 30 und 60 Minuten nach Verabreichung der Substanz zu finden ist.

Eine ebensolche GH-Stimulation konnte von Laakmann et al 1977 und 1980 (23,25) für das primär noradrenergischen uptakehemmende Desimipramin (DMI) nachgewiesen werden.

Bei der Suche nach zuverlässig GH-stimulierenden Substanzen, durch die zum Beispiel eine alternative Untersuchungsmethode zu dem für die Patienten sehr belastenden Insulinhypoglykämietest (39) entwickelt werden könnte, oder als Hilfe bei der Diagnostik zentralnervöser Erkrankungen einsetzbar wären, bot sich eine vergleichende Untersuchung über die GH-stimulierende Potenz von Benzodiazepinderivaten und trizyklischen Antidepressiva an.

Dazu stellten wir dem eine zuverlässige GH-Stimulation auslösenden Desimipramin (DMI) das schon von Syvälahti und Kanto untersuchte Diazepam und als zweites Benzodiazepinderivat Metuclazepam gegenüber.

2. Konkrete Fragestellung

Nach den vorangegangenen Überlegungen kann das Ziel dieser Arbeit durch die Formulierung und den Versuch der Beantwortung nachfolgender Fragen dargestellt werden:

1. Haben Benzodiazepinderivate einen ebenso zuverlässigen und potenten GH-stimulierenden Effekt wie Desimipramin?
2. Ergeben sich Unterschiede in der GH-stimulierenden Wirkung der beiden Benzodiazepinderivate?
3. Zeigt die durch Benzodiazepinderivate verursachte GH-Sekretion eine Abhängigkeit von oraler oder intravenöser Applikation?

4. Zeigt die durch Benzodiazepinderivate verursachte GH-Sekretion eine Abhängigkeit vom Serumspiegel des verabreichten Derivates?

3. Versuchsanordnung

Zur Beantwortung der aufgeführten Fragen wurde die GH-Sekretion nach Verabreichung von Placebo, Desimipramin, Diazepam und Metuclazepam gemessen. Diazepam wurde dabei in gleicher Dosierung enteral und parenteral verabreicht, während Metuclazepam bei oraler Gabe unterschiedlich dosiert wurde.

Damit ergaben sich sechs Untersuchungen, die an jedem der in die Studie aufgenommenen sechs männlichen Probanden durchgeführt wurden.

1. Placebo i.v.
2. Desimipramin (DMI) 75 mg i.m.
3. Diazepam 10 mg p.o.
4. Diazepam 10 mg i.v.
5. Metuclazepam 10 mg p.o.
6. Metuclazepam 30 mg p.o.

Neben dem Vergleich, der durch die vier Substanzen (Placebo, Desimipramin, Diazepam, Metuclazepam) ver-

ursachten GH-Sekretion, konnte durch diese Versuchsanordnung auch eine unterschiedliche GH-Stimulation der Benzodiazepine untereinander (Diazepam, Metuclazepam) und die Auswirkungen, sowohl unterschiedliche Dosierung (Metuclazepam), als auch unterschiedlicher Applikation (Diazepam) untersucht werden.

Durch die Messung der biologischen Verfügbarkeit zu den jeweiligen Blutentnahmezeiten in einer gleichzeitig durchgeführten Kinetikstudie nach Gabe von Metuclazepam in beiden Dosierungen, sollte der Einfluß des Serumspiegels von Metuclazepam auf die GH-Sekretion untersucht werden.

C VERSUCHSAUFBAU

1. Auswahl der Probanden

Die nach ihrem informierten Einverständnis in die Studie aufgenommenen sechs gesunden männlichen Probanden waren im Alter von: P1=22, P2=24, P3=24, P4=24, P5=35, P6=28. Sie hatten ungefähr Normalgewicht (cm/kg) P1=189/70, P2=183/65, P3=180/75, P4=167/62, P5=176/72, P6=177/82.

EKG und EEG waren unauffällig. Nüchternblutzucker, Serumelektrophorese, Hämoglobin, Erythrozyten; Hämatokrit, Bilirubin, GOT, GPT, Kreatinin, Harnstoff, Natrium und Kalium lagen im Normbereich. Unauffälliger Urinstatus.

2. Untersuchungskonzept

An jedem Probanden wurden die sechs Untersuchungen mit einem Abstand von mindestens 7 Tagen durchgeführt. Um die Bedingungen einer Einfach-Blind-Studie zu erfüllen, wurde bei allen Untersuchungen der gleiche Versuchsablauf eingehalten, die Reihenfolge bei den einzelnen Probanden aber wie folgt variiert:

Reihenfolge der durchgeführten Untersuchungen bei den einzelnen Probanden:

P 1	5	6	4	2	1	3
P 2	5	6	4	1	3	2
P 3	5	6	4	2	3	1
P 4	5	2	4	1	6	3
P 5	2	5	4	6	1	3
P 6	2	4	5	6	3	1

3. Versuchsablauf

Zu den im Liegen durchgeführten Untersuchungen kamen die Probanden zwischen 7.30 und 8.00 Uhr. Ein mindestens sechsstündiger Nachtschlaf war vorausgegangen und für den Vortag bestand Alkoholverbot. Nach dem Anbringen der EKG-Elektroden und der Manschette für die automatische Blutdruckmessung, wurde für die Blutentnahmen eine Plastikverweilkanüle in einer größeren Armvene platziert. Die Kanüle wurde durch Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten.

Die Probanden lagen alleine in einem Zimmer, blieben aber ständig überwacht. Die Überwachung und alle Messungen, einschließlich der Blutentnahmen wurden,

um Irritationen zu vermeiden, von einem Nebenraum aus vorgenommen. Der Versuch begann mit der ersten Blutentnahme, die dem Zeitpunkt $t = -60$ entsprach.

Blutentnahmen

Zur Gewinnung von Basiswerten erfolgten Blutabnahmen zu den Zeiten $t = -60$, $t = -30$ und $t = 0$.

Nach der Verumgabe und auch nach Placebo wurde dann bis $t = 90$ in 15-Minutenabständen Blut entnommen.

Es folgten noch weitere Blutentnahmen zu den Zeiten: $t = 120$, $t = 150$ und $t = 180$.

Das Blut für die Bestimmung der Serumkonzentration von Metuclazepam wurde gleichzeitig mit den Proben für die Hormonbestimmungen entnommen.

Puls und Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde durch ein, mit einem Schreiber und einem Zeitgeber gekoppelten automatischen Meßsystem unblutig, in 15-Minutenabständen während des ganzen Versuches gemessen und registriert. Das gleiche Meßsystem erlaubte auch die Aufzeichnung der Herzfrequenz.

EKG-Schreibung

Um eine, den Probanden nicht irritierende jederzeitige EKG-Schreibung zu gewährleisten, wurden an den Extremitäten und über der Ableitungsstelle von V4 Klebeelektroden angebracht. Wenn sich die für die EKG-Schreibung vorgesehenen Zeiten mit einer Blutdruckmessung oder Blutentnahme überschneiden, wurde das EKG 5 Minuten vor einer möglichen Irritation abgeleitet. Zeiten der EKG-Aufzeichnungen: $t = -30$, $t = -5$, $t = 20$, $t = 55$, $t = 115$, $t = 175$.

4. Testsubstanzen und Applikation

Die Medikamentenapplikation erfolgte bei $t = 0$, wobei die Tabletten oder Dragees mit einem Glas Wasser eingenommen, und das Diazepam i.v. innerhalb von 10 Minuten über einen Perfusor verabreicht wurde.

Auflistung der als Testsubstanzen verwendeten Medikamente:

Diazepam (Roche)

7-chlor-1.3-dihydro-1 methyl-5-phenyl-2H-1.4-benzodiazepin-2-on-(-Diazepam)

oral: Tbl. 10 mg

i.v.: Ampullen 10 mg

Metuclazepam (Kali-Chemie)

7-Brom-1-methyl-2-methoxymethyl-5-(2-chlorphenyl)
-1 H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydrochlorid

oral: Kapseln 10 mg

Pertofran (Geigy)

N-(-Methylaminopropyl)-iminodybenzylhydrochlorid
(Desimipramin-HCL)

i.m.: Ampullen 25 mg

5. Serumspiegelbestimmungen und Methoden

Das entnommene Blut wurde nach seiner Gerinnung zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und in den für die geplanten Untersuchungen erforderlichen Mengen abgefüllt und tiefgefroren.

Serumspiegel von GH

mit Radioimmunassay (CIS Kitt) - für alle Untersuchungen

Serumkonzentrationen von Metuclazepam

durch gaschromatographische Bestimmung für die Untersuchungen nach: Metuclazepam 10 mg p.o. und Metuclazepam 30 mg p.o.

6. Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden folgende Methoden benutzt:

Prüfung auf Normalverteilung

David, H.A.; Hartley, H.O. und Pearson, E.S. (12)

Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben Friedman Test (14)

- Analytischer Vergleich der GH-Gesamtaus-schüttung der Verumgruppen untereinander und zu Placebo

Multiple Vergleiche abhängiger Stichproben

Wilcoxon und Wilcox (56)

- zur Bestimmung der signifikanten Unter-schiede im Anschluß an den Friedman Test

Phasenhäufigkeitstest

Wallis und Moore (38/55)

- Untersuchungen auf Änderung von Puls und Blutdruck im zeitlichen Verlauf

Bestimmung von Flächenintegralen

Simpson, G.M. (48)

- Bestimmung der GH-Gesamtsekretion der einzelnen Probanden nach Verabreichung der einzelnen Testsubstanzen

D ERGEBNISSE

1. Graphische Darstellung, tabellarische Auflistung und Beschreibung der GH-Sekretion der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung der verschiedenen Testsubstanzen

Vorbemerkungen und Zuordnung der verwendeten graphischen Symbole

Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse entstehen, der Versuchsanordnung folgend, für die GH-Sekretion der einzelnen Probanden die Abbildungen 1 bis 6.

Jedes dieser Diagramme enthält die GH-Hormonsekretion der untersuchten sechs Probanden nach Applikation einer Testsubstanz.

Das einem Probanden zugeteilte Symbol kennzeichnet ihn dabei in allen Abbildungen.

P1 = Δ

P4 = $\bullet$

P2 = $\blacksquare$

P5 = $\blacktriangle$

P3 = $\circ$

P6 = $\square$

GH-Sekretion nach Placebo i.v.

t	P1	P2	P3	P4	P5	P6
-60	0,8	0,8	1,6	1,4	0,9	1,2
0	0,3	1,2	1,5	1,0	0,9	1,2
15	0,9	0,8	1,4	1,1	0,8	1,0
30	0,9	1,7	1,5	1,0	1,0	1,1
45	0,9	2,2	1,2	1,2	0,6	1,2
60	0,9	3,5	1,2	1,1	1,2	1,2
75	0,7	6,7	1,4	0,9	1,4	1,4
90	0,7	6,3	1,5	1,0	1,2	1,4
120	1,0	1,6	1,5	1,0	1,6	1,1

Tabelle 1: GH (ng/ml) bei den Probanden

P1 bis P6 nach Verabreichung von Placebo i.v.

Nach Verabreichung von Placebo i.v. kommt es lediglich bei Proband P2 zu einem leichten GH-Anstieg mit einem Maximalwert von 6,6 ng/ml zum Zeitpunkt t = 75.

Die GH-Sekretion der anderen Probanden bleibt im basalen Bereich unter 5 ng/ml.

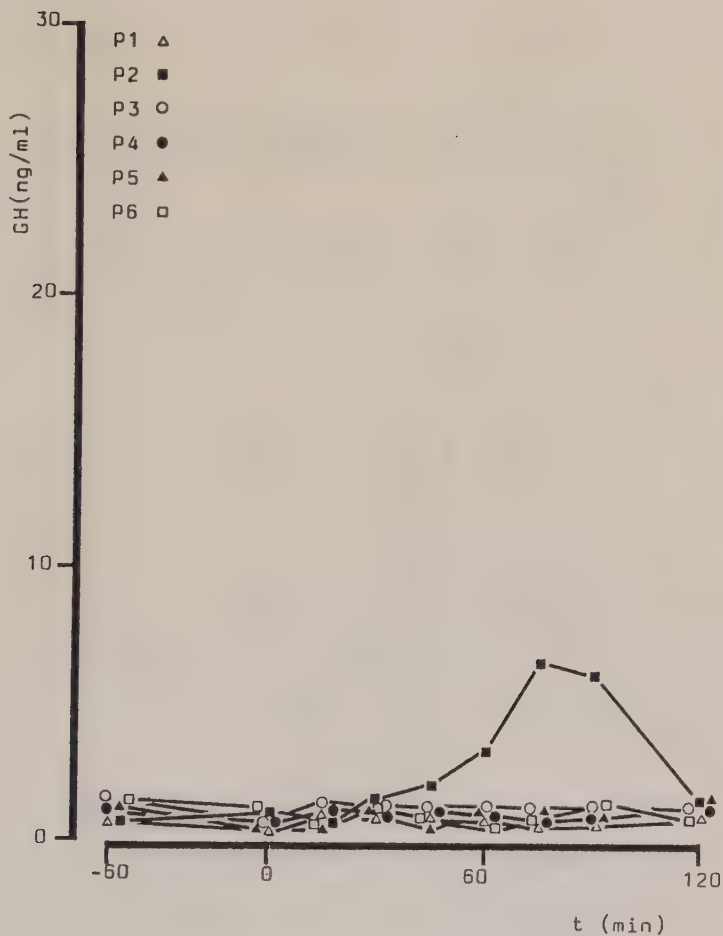


Abbildung 1: GH (ng/ml) der Probanden P1 bis P6
nach Verabreichung von Placebo i.v.

GH-Sekretion nach Desimipramin (DMI) 75 mg i.m.

t	P1	P2	P3	P4	P5	P6
-60	0,5	1,1	0,9	1,0	1,6	1,1
0	0,7	0,9	0,8	1,3	1,4	1,1
30	2,0	2,1	11,8	11,4	3,5	2,1
45	15,2	11,4	18,7	22,3	8,5	9,6
60	25,3	15,3	19,7	29,9	8,6	11,1
75	31,4	11,1	17,4	22,4	9,1	8,7
90	25,0	5,9	11,7	25,3	6,7	5,4
120	18,5	2,6	8,8	20,9	3,0	3,0

Tabelle 2: GH (ng/ml) bei den Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von DMI 75 mg i.m.

Nach Verabreichung von Desimipramin (DMI) 75 mg i.m. kommt es bei allen sechs Probanden zu einer deutlichen GH-Stimulation, die ihr Maximum bei $t = 60$ bis $t = 75$ erreicht.

Die GH-Sekretion ist dabei mit Werten zwischen 8,6 ng/ml und 31,4 ng/ml deutlich erhöht.

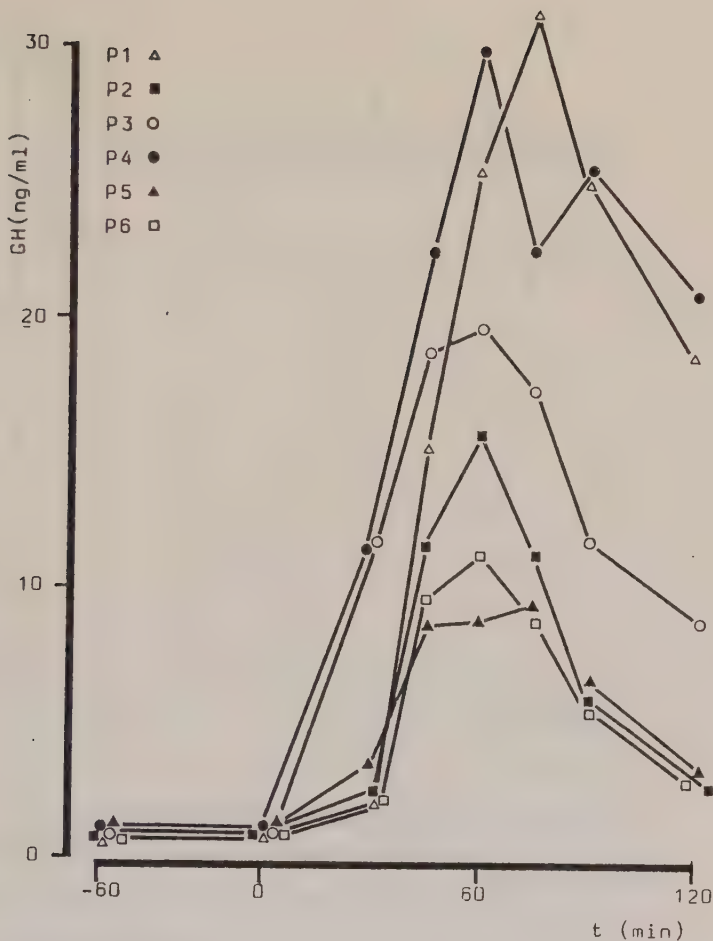


Abbildung 2: GH (ng/ml) der Probanden P1 bis P6
nach Verabreichung von Desimipramin 75 mg i.m.

GH-Sekretion nach Diazepam 10 mg p.o.

t	P1	P2	P3	P4	P5	P6
-60	0,6	0,7	1,3	1,2	1,2	1,2
0	0,7	0,8	1,3	1,3	1,2	1,7
15	0,9	0,9	1,4	1,2	1,1	1,7
30	9,1	1,0	1,3	1,4	1,3	1,4
45	28,1	2,1	1,4	2,5	1,1	1,2
60	30,0	6,1	1,3	5,6	1,9	1,3
75	28,0	7,0	1,8	6,6	1,3	1,2
90	20,0	2,7	3,0	5,4	1,1	1,2
120	12,9	1,9	3,6	5,7	1,3	1,7

Tabelle 3: GH (ng/ml) bei den Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o.

Nach Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o. kommt es bei Proband P1 zu einer sehr guten GH-Stimulation, die bei t = 60 einen Wert von 30 ng/ml erreicht. Die Probanden P2 und P4 haben nur einen leichten GH-Anstieg bei t = 75 mit den Maximalwerten von 7,0 ng/ml und 6,8 ng/ml. Bei den Probanden P3, P5 und P6 ist kein Anstieg der GH-Sekretion zu erkennen. Ihre Werte bleiben unter 4 ng/ml.

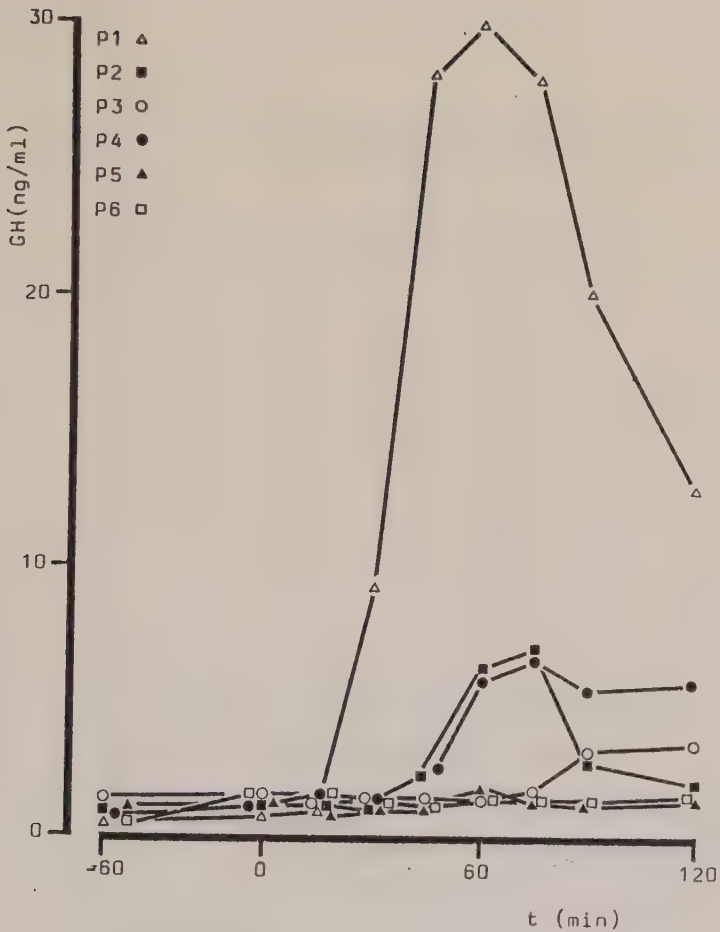


Abbildung 3: GH (ng/ml) der Probanden P1 bis P6
nach Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o.

GH-Sekretion nach Diazepam 10 mg i.v.

t	P1	P2	P3	P4	P5	P6
-60	1,1	0,9	1,1	0,9	1,0	1,1
0	1,2	0,6	1,7	0,9	0,9	0,9
15	1,2	3,6	0,9	1,0	1,5	0,8
30	1,1	25,9	2,0	1,5	3,2	1,9
45	4,9	18,7	2,3	5,1	4,7	2,2
60	31,4	8,2	1,4	13,4	4,2	1,1
75	24,1	5,2	1,4	16,4	2,6	0,9
90	22,5	2,9	1,0	17,0	1,2	0,8
120	21,3	7,1	1,0	5,9	2,2	0,9

Tabelle 4: GH (ng/ml) bei den Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

Diazepam 10 mg i.v. verursacht bei 3 der 6 Probanden eine deutliche GH-Sekretion. Es sind die Probanden P1 bei t = 60 mit 31,4 ng/ml; P2 bei t = 30 mit 25,9 ng/ml und P4 bei t = 90 mit 17,0 ng/ml. Es sind die gleichen Probanden, bei denen schon nach 10 mg Diazepam p.o. eine Stimulation zu erkennen war.

Die Probanden P3, P5 und P6 bleiben, wie ebenfalls nach der oralen Diazepamgabe feststellbar, trotz einer angedeuteten Sekretionsschwankung im basalen Bereich.

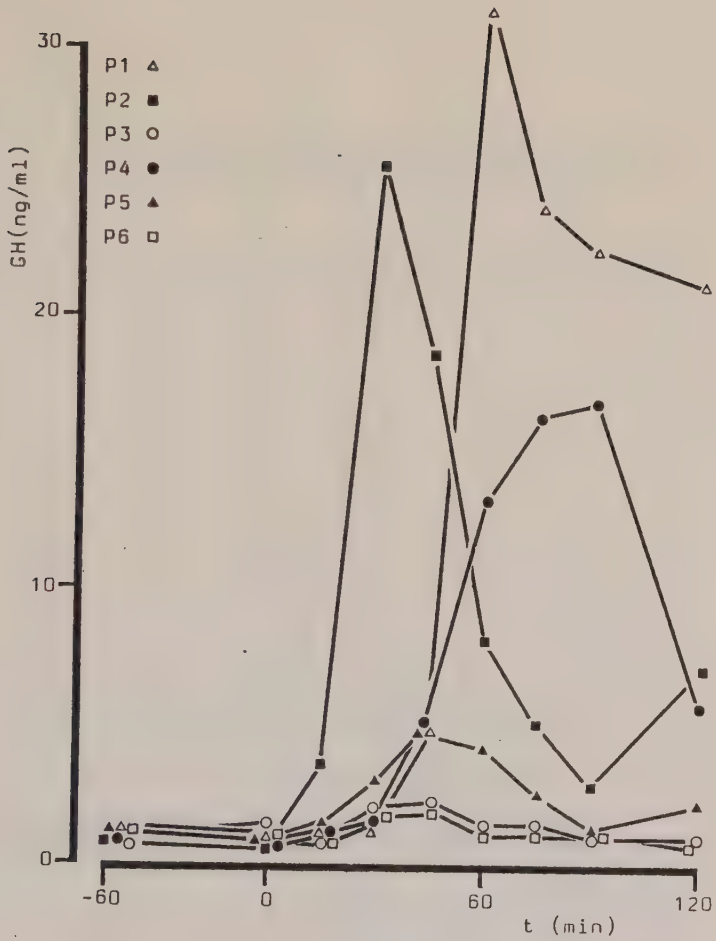


Abbildung 4: GH (ng/ml) der Probanden P1 bis P6
nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

GH-Sekretion nach Metuclazepam 10 mg p.o.

t	P1	P2	P3	P4	P5	P6
-60	1,2	1,2	0,8	0,6	0,9	0,7
0	1,7	1,1	0,8	0,6	0,8	0,6
15	1,0	1,2	0,4	0,7	0,8	0,8
30	2,0	0,9	0,8	0,8	0,9	1,1
45	9,4	1,4	0,8	0,7	2,3	1,0
60	18,6	5,5	0,9	0,6	5,1	0,8
75	30,0	6,3	0,8	0,6	4,0	0,9
90	21,6	3,6	0,9	0,7	1,7	1,4
120	8,1	1,4	1,0	0,9	1,9	0,8

Tabelle 5: GH (ng/ml) bei den Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Metuclazepam 10 mg p.o.

Nach Metuclazepam 10 mg p.o. kommt es bei drei Probanden zu einem GH-Anstieg. Es sind die Probanden P1 mit einem GH-Maximum von 30,0 ng/ml bei t = 75; P2 mit 6,3 ng/ml bei t = 75 und P5 mit 5,1 ng/ml bei t = 60.

Die GH-Sekretion der Probanden P3, P4 und P6 verbleibt im basalen Bereich.

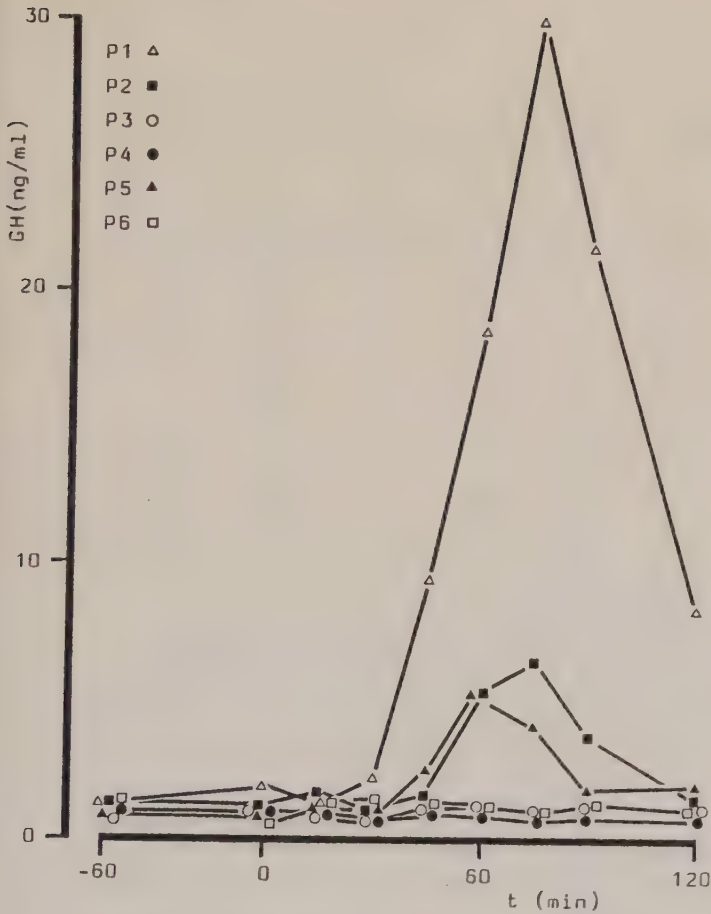


Abbildung 5: GH (ng/ml) der Probanden P1 bis P6
nach Verabreichung von Metuclozepam 10 mg p.o.

GH-Sekretion nach Metuclazepam 30 mg p.o.

t	P1	P2	P3	P4	P5	P6
-60	0,8	1,1	0,6	0,5	0,8	1,1
0	1,3	1,0	1,0	0,4	0,8	1,2
15	1,7	1,0	0,6	0,5	0,8	1,2
30	3,5	1,6	0,8	0,4	0,9	1,3
45	11,2	5,7	0,8	0,6	3,3	1,3
60	13,1	6,7	6,2	0,4	4,2	1,7
75	14,4	5,0	9,3	0,5	2,7	1,2
90	10,1	2,7	5,9	1,1	1,2	1,1
120	4,5	1,5	1,9	4,1	1,2	1,2

Tabelle 6: GH (ng/ml) bei den Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Metuclazepam 30 mg p.o.

Der Dosissteigerung von Metuclazepam auf 30 mg p.o. folgt keine wesentliche Änderung der GH-Sekretion. Die Probanden P1 und P2 haben, wie schon nach der Dosierung mit 10 mg Metuclazepam, eine erhöhte GH-Sekretion (14,4 ng/ml und 6,7 ng/ml). Proband P3, bei dem in den anderen Untersuchungen keinerlei Anzeichen einer benzodiazepininduzierten GH-Stimulation erkennbar war, hat bei t = 75 einen deutlichen GH-Anstieg auf einen Wert von 9,3 ng/ml. Die GH-Sekretion der Probanden P4, P5 und P6 blieb im basalen Bereich.

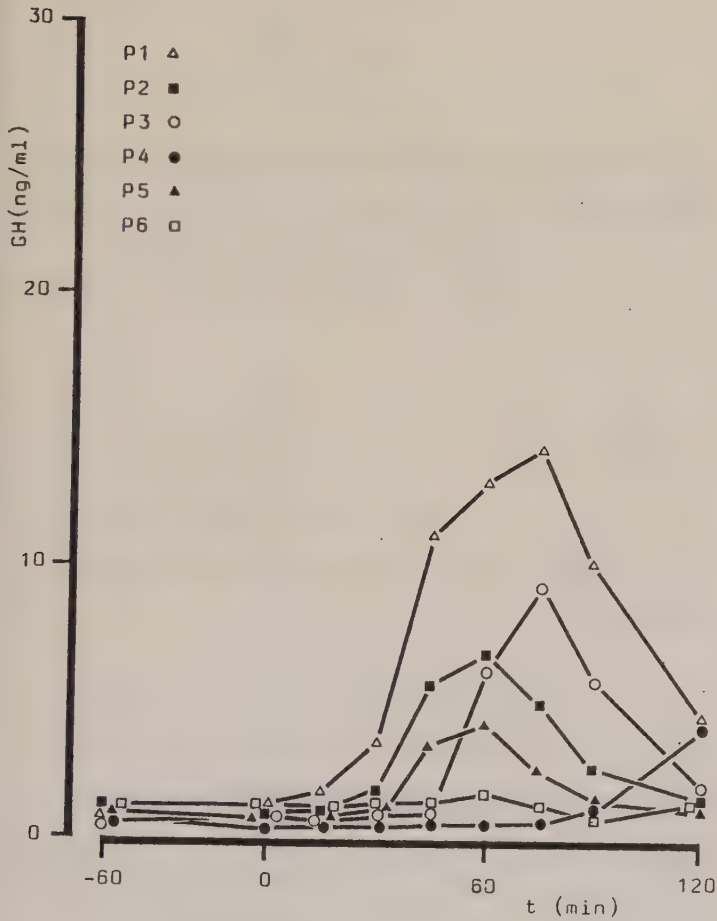


Abbildung 6: GH (ng/ml) der Probanden P1 bis P6
nach Verabreichung von 30 mg Metuclozepam p.o.

2. Graphische Darstellung, tabellarische Auflistung und Beschreibung der GH-Mittelwertskurven nach Verabreichung der verschiedenen Testsubstanzen im paarweisen Vergleich (Tabellen 7-9, Abbildung 7-9)

In Abbildung 7 ist die sehr gute GH-Sekretion nach Desimipramin (DMI) 75 mg i.m. mit einer maximalen GH-Sekretion bei $t = 60$ erkennbar. Nach Placebo ist in den Mittelwertskurven keine GH-Stimulation zu beobachten.

Abbildung 8 zeigt die GH-Mittelwertskurven nach Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o. und 10 mg i.v. Nach beiden Applikationsformen kommt es zu einer GH-Sekretion, die sich aber mit den Maximalwerten von 10,0 nach Diazepam i.v. und mit 7,7 nach Diazepam p.o. kaum voneinander unterscheidet.

In Abbildung 9 sind die GH-Mittelwertskurven nach den beiden Metuclazepamdosierungen aufgezeigt. Bei der nach beiden Dosierungen erfolgenden mäßigen GH-Sekretion ist auffällig, daß die höhere Dosierung mit 30 mg zu einer geringeren maximalen Ausschüttung führt. Beide Maxima liegen bei $t = 75$.

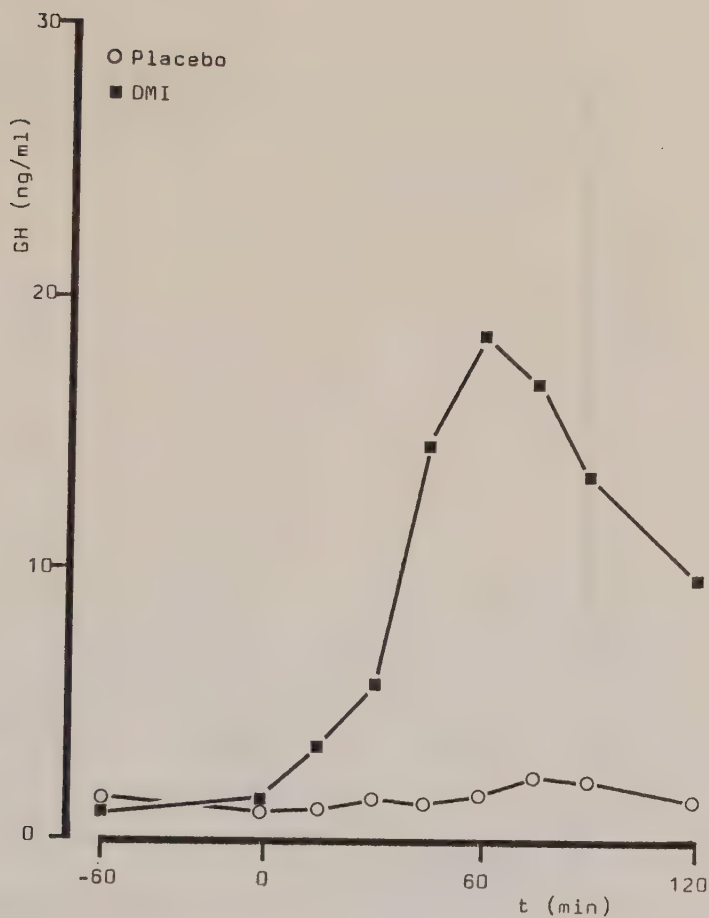


Abbildung 7: GH ($\bar{x}$) (ng/ml) der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Placebo i.v. und Des-imipramin (DMI) 75 mg i.m.

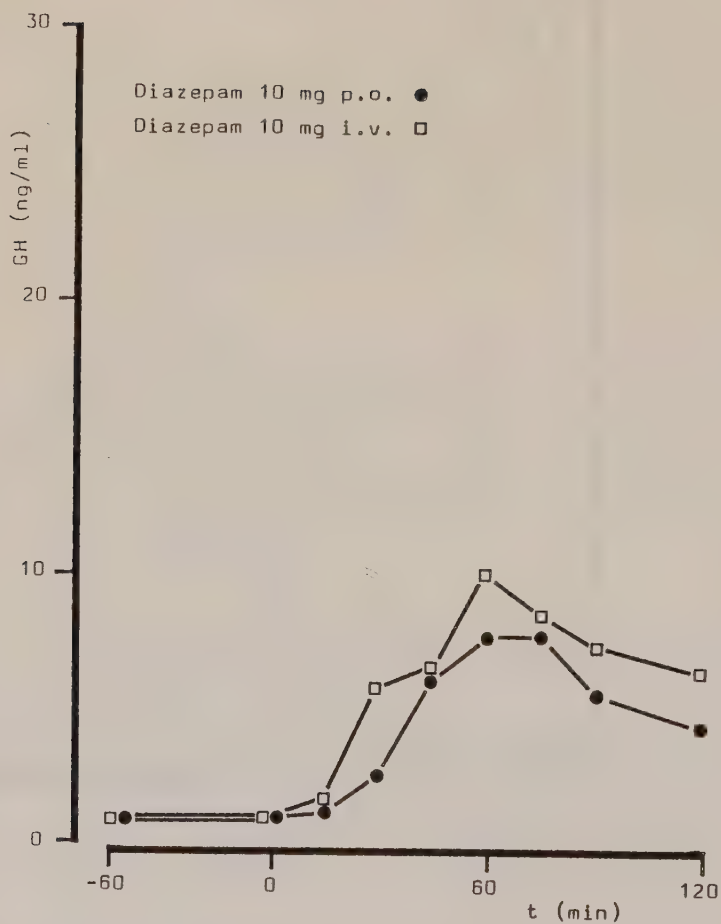


Abbildung 8: GH $\bar{x}$ (ng/ml) der Probanden P1 bis P5 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o. und Diazepam 10 mg i.v.

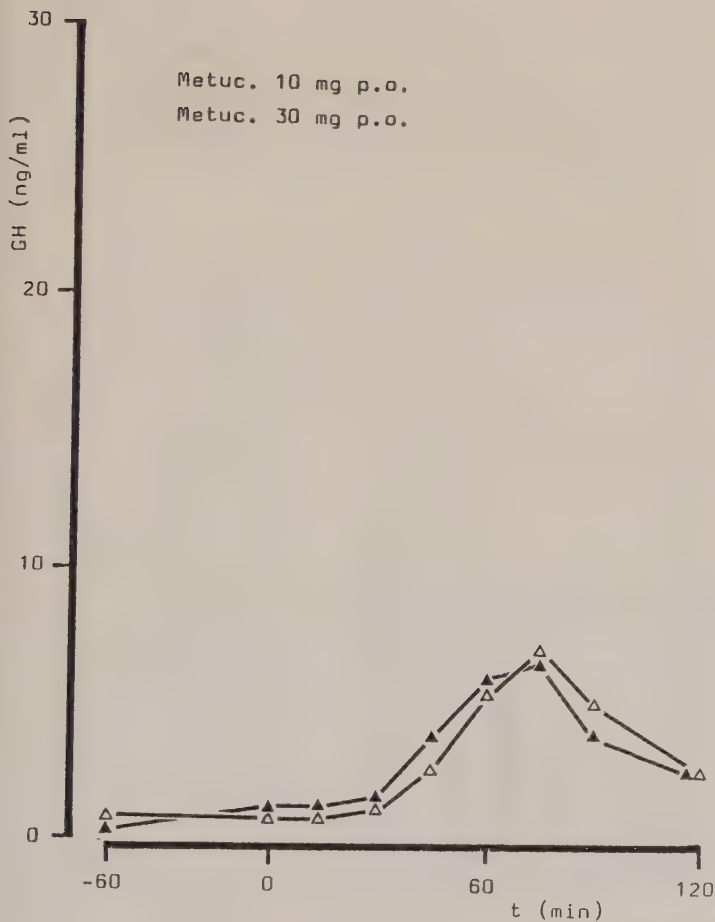


Abbildung 9: GH ($\bar{x}$) (ng/ml) der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Metuclozepam 10 mg p.o. und Metuclozepam 30 mg p.o.

t	Placebo	DMI 75 mg i.m	Diazepam 10mg p.o.	Diazepam 10mg i.v.	Metucila. 10mg p.o.	Metucila. 30mg p.o.
-60	1,4	1,0	1,0	1,0	0,9	0,8
0	1,0	1,0	1,2	1,0	0,9	1,0
15	1,0	3,3	1,2	1,5	0,8	1,0
30	1,2	5,5	2,6	5,9	1,1	1,4
45	1,2	14,3	6,1	6,3	2,6	3,8
60	1,5	<u>18,3</u>	<u>7,7</u>	<u>10,0</u>	5,3	5,4
75	2,1	16,7	7,7	8,4	<u>7,1</u>	<u>5,5</u>
90	2,0	13,3	5,6	7,6	5,0	3,7
120	1,3	9,5	4,5	6,4	2,4	2,4

Tabellen 7 bis 9: GH $\bar{X}$ (ng/ml) der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Placebo i.v.; Desimipramin 75 mg i.m.; Diazepam 10 mg p.o.; Diazepam 10 mg i.v.; Metucilazepam 10 mg p.o. und Metucilazepam 30 mg p.o.

3. Graphische Darstellung und tabellarische Auflistung der GH-Gesamtausschüttung aller Probanden nach Verabreichung der Testsubstanzen

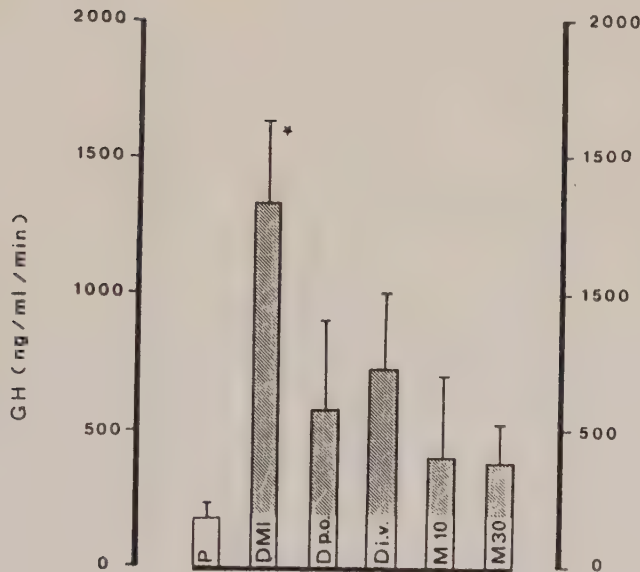


Abbildung 10: GH-Gesamtausschüttung (gemittelte Flächenintegrale $\bar{x}$ in ng/ml) bei den Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Placebo i.v.; Diazepam 10mg p.o.; Diazepam 10mg i.v.; Metuclozepam 10mg p.o. und Metuclozepam 30mg p.o.

	Placebo	DMI 75mg i.m.	Diazepam 10mg p.o.	Diazepam 10mg i.v.	Metucia. 10mg p.o.	Metucia. 30mg p.o.
P 1	98,4	2013,5	2129,9	1704,1	1576,5	990,0
P 2	401,4	816,6	357,7	1057,5	341,4	396,8
P 3	165,6	1532,4	237,9	165,0	96,3	433,1
P 4	126,6	2261,2	474,6	1031,7	82,1	124,8
P 5	130,5	707,6	155,7	311,9	272,7	231,8
P 6	146,4	686,9	161,7	143,2	113,7	149,2

Tabelle 10: GH (Flächenintegrale = Gesamt-GH-Sekretion in ng/ml/min) nach Verabreichung der Testsubstanzen bei den Probanden P1 bis P6

4. Graphische Darstellung und tabellarische Auflistung der Serumkonzentrationen ($\bar{x}$) von Metuclozepam nach Verabreichung in den Dosierungen von 10 und 30 mg p.o.

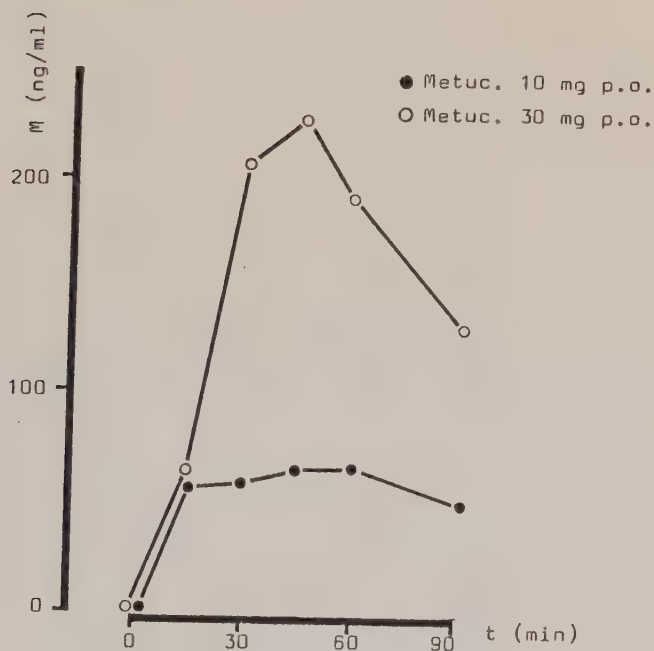


Abbildung 11: Metuclozepam ($\bar{x}$) (ng/ml) Serumkonzentration bei den Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Metuclozepam 10mg und 30 mg p.o.

t	p1	p2	p3	p4	p5	p6	$\bar{x}$
Serumkonzentration nach 10 mg							
15	42	40	21	3	174	124	67
30	71	64	57	28	116	88	71
45	61	49	73	70	74	68	66
60	54	46	60	100	60	55	63
90	39	40	34	100	40	40	49
120	29	22	31	66	28	33	35

t	p1	p2	p3	p4	p5	p6	$\bar{x}$
Serumkonzentration nach 30 mg							
15	172	4	0	0	189	5	62
30	256	120	130	112	512	119	208
45	175	113	219	337	292	293	228
60	137	86	119	292	286	227	191
90	103	87	112	192	143	150	131
120	69	56	97	159	126	126	106

Tabelle 11: Metoclozepam (ng/ml) Serumkonzentration der Probanden

5. Ergebnisse der Messungen von Blutdruck-, Puls- und EKG-Schreibung

Die bei der automatischen Messung des systolischen und diastolischen Blutdruckes aufgezeichneten Werte und die ebenfalls automatisch bestimmten, zugehörigen Pulsfrequenzen, sind in der Anlage tabellarisch aufgelistet.

Die EKG-Aufzeichnungen wurden auf Änderung des Stomkurvenverlaufes, insbesondere der PQ-Zeit, der Höhe der T-Welle und auf Extrasystolie untersucht.

6. Nebenwirkungen

Nach Placebo i.v.

- Proband P1 ist bei $t = 90$ kurz eingeschlafen
- bei den Probanden P2 bis P6 wurden keine Nebenwirkungen registriert

Nach Desimipramin (DMI) 75 mg i.m.

- während der Untersuchungszeit wurden keinerlei Nebenwirkungen registriert

Nach Diazepam 10 mg p.o.

- Proband P1 fühlt sich bei t = 45 müde
- bei den Probanden P2 bis P6 wurden keine Nebenwirkungen aufgezeichnet

Nach Diazepam 10 mg i.v.

- Proband P1 ist bei t = 15 tief eingeschlafen, bis t = 90 nur schwer weckbar
- Proband P2 ist bei t = 15 eingeschlafen, kann aber jederzeit durch Ansprache geweckt werden, bei t = 150 wieder wach
- Proband P3 gibt bei t = 15 Müdigkeit an, schläft immer wieder ein, bei t = 90 wieder wach
- Proband P4 schläft ab T = 30 immer wieder ein, bei t = 90 wieder wach
- Die Probanden P5 und P6 geben keine Nebenwirkungen an, auch objektiv werden keine Nebenwirkungen beobachtet

Nach Metuclazepam 10 mg p.o.

- Proband P1 gibt bei t = 60 Müdigkeit an
- Proband P2 berichtet während der Untersuchung nicht über Nebenwirkungen, schlief aber nach der Untersuchung ein
- Proband 4 wird gegen Ende der Untersuchung müde
- Die Probanden P3, P5 und P6 haben keine Nebenwirkungen

Nach Metuclazepam 30 mg p.o.

- Proband P1 schläft bei t = 30 ein, ist aber leicht weckbar, bei t = 60 kann er nicht mehr lesen, verwaschene Sprache, bei t = 90 wieder wach
- Proband P2 berichtet bei t = 30 über ausgeprägte Müdigkeit, schläft wiederholt ein, bei t = 45 verwaschene Sprache, bei t = 90 wieder wach
- Proband P3 berichtet bei t = 15 über Müdigkeit, schläft aber nicht ein, leicht verwaschene Sprache bei t = 45
- Proband P4 gibt keine Nebenwirkungen an
- Proband P5 wird bei t = 60 müde, schläft aber nicht ein
- Proband P6 gibt keine Nebenwirkungen an

E AUSWERTUNG

1. Vergleich der GH-Sekretion, deskriptive und statistische Auswertung

Bei allen Untersuchungen wurden vor Verabreichung der Testsubstanzen normale, d.h. unter 5 ng/ml liegende GH-Hormonspiegel gemessen.

Die Verabreichung von Placebo (Abbildung 1) verursachte mit Ausnahme einer geringen GH-Stimulation eines Probanden, keine Änderung der GH-Sekretion.

Nach Desimipramin (DMI) (Abbildung 2) haben alle Probanden eine zumindest deutliche GH-Sekretion aufzuweisen.

Die Verabreichung der beiden Benzodiazepinderivate (Abbildungen 3-6) führt bei den einzelnen Probanden zu einem unterschiedlichen Stimulationsverhalten. Sowohl nach Diazepam, als auch nach Metuclazepam, wird jeweils nur bei drei der sechs Probanden eine GH-Sekretion ausgelöst, die jedoch zum Teil lediglich als Stimulationsansatz bezeichnet werden kann.

Eine Aufstellung der stimulierbaren Probanden mit ihrer maximalen GH-Sekretion (ng/ml) ergibt folgendes Bild:

Diazepam 10mg p.o.		Diazepam 10mg i.v.		Metucla. 10mg p.o.		Metucla. 30mg p.o.	
P1	(30)	P1	(31)	P1	(30)	P1	(13)
P2	(7)	P2	(26)	P2	(6)	P2	(7)
P4	(7)	P4	(17)	P5	(5)	P3	(9)

Die Aufstellung zeigt, daß es bei den Probanden P1 und P2 zu einer regelmäßigen GH-Sekretion nach Benzodiazepinderivaten kommt. Proband P4 reagiert nach Diazepam zuverlässig, hat aber nach Metuclazepam keinen Sekretionsanstieg. Die GH-Sekretion der Probanden P3 und P5 ist schwer zuzuordnen; nach Diazepam erfolgt keine Stimulation und nach Metuclazepam reagiert Proband P3 nur nach der Dosierung von 30 mg und Proband P5 hat nur nach 10 mg Metuclazepam einen Sekretionsansatz.

Neben der, nach diesen Ergebnissen möglichen Einteilung der Probanden in Benzodiazepin-Responder und Nonresponder, gibt es offensichtlich noch eine

Responderuntergruppe, die jeweils nur auf ein bestimmtes Benzodiazepinderivat reagiert.

Diese unterschiedliche GH-Sekretion der einzelnen Probanden nach Verabreichung der Benzodiazepinderivate, wirkt sich durch eine gegenüber DMI wesentlich niedrigere GH-Gesamtausschüttung und einen deutlich flacheren Verlauf der GH-Mittelwertskurven aus, sodaß zwischen den einzelnen, mit den beiden Benzodiazepinderivaten durchgeführten Untersuchungen, keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen sind.

Wie in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt, besteht kaum ein Unterschied in der GH-Sekretion nach oraler Verabreichung von Metuclazepam in den Dosierungen 10 mg und 30 mg. Der höheren Dosierung folgt im Mittel $\bar{x}$ und auch bei der Gesamtsekretion eine geringere GH-Stimulation. Eine Dosisabhängigkeit der metuclazepaminduzierten GH-Sekretion kann somit nicht festgestellt werden.

Aus den Abbildungen 8 und 10 wird deutlich, daß die Applikationsformen p.o. oder i.v., abgesehen von deretwas früher einsetzenden und insgesamt etwas

deutlicheren GH-Sekretion nach der intravenösen Gabe, keinen wesentlichen Einfluß auf die GH-Stimulation haben.

Für die statistische Auswertung der Verumgruppen untereinander und zu Placebo, wurde nach der von Simpson (46) angegebenen Methode, die GH-Gesamtsekretion nach Applikation der einzelnen Testsubstanzen, durch Bestimmung der Flächenintegrale unter den GH-Sekretionskurven der einzelnen Probanden für den Zeitraum $t = 0$ bis $t = 120$ bestimmt.
(Darstellung der gemittelten Werte in Abbildung 10)

Bei der Prüfung auf Normalverteilung dieser Werte nach dem Verfahren von David et al (12) mit der Formel:

$$\frac{\text{Spannweite}}{\text{Standardabweichung}} = \text{Werte innerhalb tabellierter Schranken}$$

mußte die Hypothese normalverteilter Untersuchungsergebnisse abgelehnt werden.

Für den analytischen Vergleich wurde deshalb die von Friedmann (14) entwickelte verteilungsunabhängige Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben ausgewählt.

Diesem Verfahren entsprechend ergibt sich für die aus Tabelle 10 entnommenen Werte, die in Tabelle 12 dargestellte Rangzuteilung.

	Plac.	DMI	Dia. p.o.	Dia. i.v.	Met. 10	Met. 30
P1	1	5	6	4	3	2
P2	4	5	2	6	1	3
P3	3	6	4	2	1	5
P4	3	6	4	5	1	2
P5	1	6	2	5	4	3
P6	3	6	5	2	1	4
	15	34	23	24	11	19

Tabelle 12: Rangverteilung der GH-Gesamtaus-schüttung (Flächenintegrale der einzelnen Pro-banden) nach Durchführung des Friedmanntestes

Der Test besteht in dem Vergleich eines tabellierten Schwellenwertes mit einer aus den Untersuchungsergebnissen errechneten Prüfgröße.

Schwellenwert (37) für:

$$(k=6, n=6; p=0,01) = 13,45$$

Prüfgröße (14)

$$\chi^2_{R^2} = \left[\frac{12}{nk(k+1)} \sum_{i=1}^k R_i^2 \right] - 3n(k+1) = 15,33$$

Da die Prüfgröße den Schwellenwert überschreitet, ergibt sich auf dem $p = 0,01$ Niveau ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungen.

Um festzustellen, zwischen welchen Untersuchungen signifikante Unterschiede in der GH-Sekretion bestehen, wurden die dem Friedmanntest zugeordneten multiplen Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcoxon (56) gerechnet.

Dabei werden die Rangsummendifferenzen zwischen den Untersuchungen mit einem tabellierten Wert verglichen.

Tabellierte Werte für:

$$(n=6, k=6; p=0,01) = 21,8$$

$$(n=6, k=6; p=0,05) = 18,5$$

	Plac 15	M 30 19	D po 23	D iv 24	DMI 34
M 10 11	4	8	12	13	23*
Plac 15		4	8	9	19*
M 30 19			4	5	15
D po 23				1	11
D iv 24					10

Danach besteht ein gegenüber Placebo signifikanter Unterschied in der GH-Gesamtsekretion nur für DMI ($P=0,05$)

DMI ist auch gegenüber Metuclazepam 10 mg p.o. signifikant ($p=0,01$)

2. Auswirkungen des Metuclazepam-Serumspiegels auf die GH-Sekretion

Durch die Bestimmung der Serumkonzentration von Metuclazepam wurde der Einfluß der biologischen Verfügbarkeit dieses Benzodiazepinderivates auf die GH-Sekretion untersucht.

Wie in Abbildung 11 aufgezeigt, kommt es nach der 30 mg-Dosierung von Metuclazepam zu einem Anstieg der Metuclazepamserumkonzentration auf einen, im Vergleich zur Dosierung mit 10 mg, etwa dreifach erhöhten Serumspiegel.

Dieser höheren Bioverfügbarkeit von Metuclazepam folgt aber, wie in Abbildung 9 dargestellt, keine höhere GH-Sekretion.

Aus Tabelle 11 kann entnommen werden, daß es nach Verabreichung von Metuclazepam in beiden Dosierungen, bei allen Probanden zu einem Anstieg des Metuclazepamserumspiegels gekommen ist.

Damit kann eine unterschiedliche biologische Verfügbarkeit der Testsubstanz als Ursache der unterschiedlichen GH-Sekretion der Probanden ausgeschlossen werden. Auch eine Dosisabhängigkeit ist nicht erkennbar.

3. Untersuchung von Blutdruck-, Puls- und EKG-Schreibung

Um Veränderungen des Blutdruckes während der einzelnen Untersuchungen zu erfassen, wurden die gemittelten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Probanden P1 bis P6 mit dem Phasenhäufigkeitstest von Wallis und Moore (55) auf Abweichungen im zeitlichen Verlauf überprüft. Ebenso wurde mit der Pulsfrequenz verfahren. Die tabellarische Auflistung ist in der Anlage enthalten.

Ein signifikantes Abweichen von Puls und Blutdruck konnte bei keiner Untersuchung festgestellt werden.

Bei der Untersuchung der EKG-Aufzeichnungen ergaben sich keine Änderungen des Stromkurvenverlaufes.

4. Auswirkungen der Medikamentennebenwirkungen auf die GH-Sekretion

Abgesehen von einem kurzen, oberflächlichen Einschlafen des Probanden P1 nach Placebo, wurden nach Verabreichung von Placebo und Desimipramin(DMI) keine Medikamentennebenwirkungen registriert.

Proband P1 bemerkte auch nach 10 mg Diazepam p.o. und 10 mg Metuclazepam Müdigkeit; zum Einschlafen kam es jedoch nicht.

Nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v. und nach Metuclazepam 30 mg p.o. traten bei einigen Probanden Nebenwirkungen in Form von Müdigkeit, wiederholtem Einschlafen, erschwelter Weckbarkeit und Artikulationsstörungen auf.

Diesem Umstand kommt wegen einer möglichen, mit der sedativen Komponente der Benzodiazepinderivate verbundenen GH-Sekretion besondere Bedeutung zu.

(40,42,43,46,47,52)

Tabelle 13 zeigt, daß drei der vier Probanden mit erhöhter GH-Sekretion bei den Untersuchungen mit

Diazepam 10 mg i.v. und Metuclazepam 30 mg p.o. eingeschlafen sind.

Andererseits kam es bei den betroffenen Probanden P1,P2 und P4 in anderen mit Benzodiazepinderivaten durchgeführten Untersuchungen, auch ohne Einschlafen, zu einer deutlichen GH-Sekretion und bei Proband P3 war, trotz tiefen Einschlafens nach Diazepam 10 mg i.v., kein Sekretionsanstieg zu verzeichnen, während er nach 30 mg Metuclazepam p.o. ohne Einschlafen eine deutliche GH-Stimulation hatte. Weiterhin kam es nach Placebogabe bei Proband P1 zu einer Schlafphase, ohne daß ein GH-Sekretionsanstieg erfolgte.

Nach Auswertung der Medikamentennebenwirkungen kann somit ein sedativer Effekt bei der benzodiazepinbedingten GH-Sekretion nicht ausgeschlossen werden, obwohl auch gewichtige Untersuchungsergebnisse dagegen sprechen. (siehe dazu auch Tabelle 13)

Plac.	DMI 75mg p.o.	Diazepam 10mg p.o.	Diazepam 10mg i.v.	Metucula. 10mg p.o.	Metucula. 30mg p.o.
P1	<u>1,0</u>	31,4 *	<u>31,0</u> *	30,0 *	<u>14,4</u> *
P2	6,7 *	15,3 *	<u>25,9</u> *	6,3 *	<u>6,7</u> *
P3	1,7	19,7 *	<u>2,3</u>	1,0	9,3 *
P4	1,2	29,9 *	<u>17,0</u> *	0,9	1,1
P5	1,6	9,1 *	4,7	5,1	4,2
P6	1,4	11,1 *	2,2	1,4	1,7

Tabelle 13: Maximale GH-Sekretion der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung der Testsubstanzen.

GH-Werte über 5 ng/ml sind mit * gekennzeichnet; Wenn der Proband bei der Untersuchung eingeschlafen, ist wurde er unterstrichen.

F DISKUSSION

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, verursachte die Applikation von DMI bei jedem der sechs von uns untersuchten Probanden eine GH-Sekretion, deren gemittelte Gesamtausschüttung gegenüber Placebo signifikant erhöht ist.

Nach Verabreichung der beiden Benzodiazepinderivate kam es, trotz unterschiedlicher Applikationsformen (Diazepam 10mg p.o. und Diazepam 10mg i.v.) und unterschiedlicher Dosierung (Metuclozepam 10 mg p.o. und 30 mg p.o.) nur bei jeweils drei der Probanden zu einer GH-Stimulation, wobei sich die vier Untersuchungen untereinander und auch gegenüber Placebo nicht signifikant unterschieden.

Da durch die Bestimmung des Serumspiegels von Metuclozepam nach oraler Medikation und die intravenöse Gabe von Diazepam, eine unterschiedliche enterale Resorption und somit differente biologische Verfügbarkeit bei den einzelnen Probanden, als Ursache der ungleichen GH-Sekretion ausgeschlossen werden

kann, erscheint eine Einteilung der Probanden in Responder und Nonresponder möglich.

Eine Ursache für die unterschiedliche GH-Stimulation konnte nicht gefunden werden. Allerdings kann ein Zusammenhang mit der sedierenden Komponente der Benzodiazepinderivate nicht ausgeschlossen werden. Während die Kreislaufparameter Puls und Blutdruck bei unseren Untersuchungen keine Auswirkung auf die GH-Sekretion haben, zeigen die aufgezeichneten Nebenwirkungen, daß drei "Benzodiazepinresponder" bei der entsprechenden Untersuchung eingeschlafen sind. Andererseits kam es bei einem Probanden trotz tiefen Einschlafens zu keiner GH-Stimulation.

Die geringe Zahl der von uns untersuchten Probanden relativiert natürlich die Aussagekraft. Aber auch bei der eingangs erwähnten Untersuchung von Syvälahti und Kanto (49), zeigten nur 8 von 10 Probanden eine GH-Stimulation nach Diazepam. Durch die zufällig höhere Anzahl an stimulierbaren Probanden (Responder) ergab sich dabei eine signifikante GH-Sekretion, die bei unseren mit Diazepam durchgeführten Untersuchungen, bei einem größeren Anteil Nonrespondern,

nicht bestätigt werden konnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war der Vergleich der GH-stimulierenden Wirkung von DMI und Benzodiazepin-derivaten, der eindeutig zugunsten des zuverlässig stimulierenden Desimipramin entschieden werden konnte.

Benzodiazepinderivate sind nach unseren Untersuchungen keine Substanzen wie z.B. Insulin (11,39), Amphetamin (30), Clonidin (36) und Desimipramin (25), deren GH-stimulierende Wirkung zur Testung der GH-Sekretion bei depressiven Patienten Anwendung finden könnte.

G ZUSAMMENFASSUNG

Durch eine Reihe von Untersuchungen an sechs gesunden männlichen Probanden sollte festgestellt werden, ob Benzodiazepinderivate (Diazepam und Metuclazepam) ebenso wie Desimipramin (DMI) eine zuverlässige GH-Stimulation bewirken. Hierbei wurden die Einflüsse unterschiedlicher Applikationsformen und Dosierungen auf die benzodiazepininduzierte GH-Sekretion untersucht.

Während nach Desimipramin (DMI 75 mg i.m.) bei allen Probanden eine deutliche GH-Sekretion zu verzeichnen war, konnte nach Verabreichung der Benzodiazepinderivate (Diazepam 10 mg p.o. und 10 mg i.v., sowie Metuclazepam 10 mg p.o. und 30 mg p.o.) jeweils nur bei der Hälfte der Probanden eine GH-Stimulation gemessen werden, sodaß lediglich nach DMI ein, gegenüber Placebo, signifikanter GH-Sekretionsanstieg zu verzeichnen war.

Die GH-Sekretion nach den vier Untersuchungen mit den Benzodiazepinderivaten zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Nachdem durch intravenöse Applikation von Diazepam und Bestimmung der Serumwerte des oral verabreichten Metuclazepam, eine unterschiedliche biologische Verfügbarkeit der Testsubstanzen bei den einzelnen Probanden ausgeschlossen werden konnte, scheint eine Einteilung in GH-Responder und Nonresponder nach Benzodiazepingabe möglich.

Als Ursache dieser unterschiedlichen GH-Stimulation wäre die sedative Komponente der Benzodiazepinderivate denkbar, weil drei Probanden bei den entsprechenden Untersuchungen eingeschlafen sind.

Allerdings sprechen auch einige Untersuchungsbefunde gegen diese Annahme.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß nach OMI eine zuverlässige GH-Sekretion erfolgt, und daß Benzodiazepine nur bei etwa der Hälfte der untersuchten Probanden eine GH-Stimulation verursachen.

ANLAGEN

Seite

Herzfrequenzen nach:

- Placebo i.v.	63
- Diazepam 10 mg p.o.	64
- Diazepam 10 mg i.v.	65
- Metuclazepam 10 mg p.o.	66
- Metuclazepam 30 mg p.o.	67

Systolischer Blutdruck nach:

- Placebo i.v.	68
- Diazepam 10 mg p.o.	69
- Diazepam 10 mg i.v.	70
- Metuclazepam 10 mg p.o.	71
- Metuclazepam 30 mg p.o.	72

Diastolischer Blutdruck nach:

- Placebo i.v.	73
- Diazepam 10 mg p.o.	74
- Diazepam 10 mg i.v.	75
- Metuclazepam 10 mg p.o.	76
- Metuclazepam 30 mg p.o.	77

Literaturverzeichnis

78

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{X}$
-60	60	52	63	60	64	72	62
-15	78	45	74	60	66	72	66
0	68	44	69	65	62	72	63
15	68	48	65	64	62	72	63
30	65	50	65	67	55	68	62
45	66	48	74	64	63	66	64
60	64	45	65	62	66	72	62
75	58	48	63	78	65	70	64
90	67	45	68	70	68	66	64
120	72	44	66	67	64	64	63
150	70	42	72	76	66	66	65
180	69	42	66	67	74	66	64

Tabelle : Herzfrequenz der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Placebo i. v.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	68	60	76	78	57	72	69
-15	60	56	66	75	60	72	65
0	64	66	64	75	57	72	66
15	56	55	65	74	64	76	65
30	64	62	66	78	64	64	66
45	60	62	65	72	65	60	64
60	48	66	66	70	75	70	66
75	56	72	72	78	67	72	69
90	56	64	72	68	60	76	66
120	58	66	62	68	66	72	65
150	60	60	64	68	68	68	64
180	64	62	72	72	66	64	67

Tabelle : Herzfrequenz der Probanden p1 bis p6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	65	60	60	66	64	78	66
-15	65	56	60	60	60	67	61
0	65	54	60	60	60	84	63
15	66	72	66	60	68	74	67
30	67	73	66	60	60	66	65
45	56	71	60	60	56	68	62
60	56	72	60	60	64	68	63
75	60	66	60	55	60	68	62
90	65	55	60	60	58	64	60
120	56	55	60	54	68	76	62
150	65	72	60	60	68	72	66
180	60	78	60	60	56	64	63

Tabelle : Herzfrequenz der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	63	65	60	70	62	75	66
-15	56	64	62	78	60	70	65
0	58	76	60	62	60	75	65
15	55	60	62	56	60	70	60
30	54	60	66	54	62	75	61
45	58	64	66	56	60	72	63
60	58	64	66	61	72	72	66
75	58	68	66	66	60	72	65
90	60	64	66	63	60	90	63
120	58	76	64	63	60	70	65
150	60	66	60	62	68	72	64
180	58	68	60	63	54	72	62

Tabelle : Herzfrequenz der Probanden p1 bis p6 nach Verabreichung von Metuclozepam 10 mg p.o.

t	p 1	p 2	p 3	p 4	p 5	p 6	$\bar{x}$
-60	66	58	60	84	76	56	68
-15	64	56	57	72	70	60	63
0	60	60	60	76	76	78	68
15	60	64	60	84	84	72	71
30	56	68	60	74	84	72	69
45	68	63	60	78	66	68	67
60	58	60	60	78	68	90	65
75	60	56	57	80	68	72	65
90	60	52	60	76	66	72	64
120	60	60	58	80	66	72	66
150	56	60	60	84	72	78	68
180	56	52	66	78	78	78	68

Tabelle : Herzfrequenz der Probanden p1 bis p6 nach Verabreichung von Metuclozepam 30 mg p.o.

t	p 1	p 2	p 3	p 4	p 5	p 6	$\bar{x}$
-60	90	130	110	95	130	100	109
-15	90	110	120	95	130	110	109
0	95	115	110	95	135	110	110
15	90	125	110	105	120	120	112
30	90	125	110	110	120	120	113
45	95	120	120	110	110	120	113
60	90	110	115	115	120	105	109
75	80	130	110	120	125	110	113
90	105	120	110	100	130	110	113
120	105	120	110	115	115	110	113
150	105	120	110	110	125	110	113
180	105	110	130	105	120	120	115

Tabelle : Systolischer Blutdruck der Probanden P1 bis P6 nach Verabreichung von Placebo i.v.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{X}$
-60	110	110	110	105	135	120	115
-15	110	105	110	115	130	120	115
0	115	80	110	115	130	125	113
15	110	105	110	115	120	125	114
30	110	105	115	105	110	130	113
45	115	110	115	110	110	120	113
60	100	105	115	115	115	120	112
75	105	100	120	105	110	115	109
90	105	105	115	110	110	120	111
120	105	110	115	105	130	120	114
150	115	115	115	105	120	120	115
180	120	100	120	110	120	120	115

Tabelle : Systolischer Blutdruck der Probanden P1 bis P6 nach
Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	105	120	120	95	125	130	116
-15	105	110	115	100	120	125	113
0	105	100	110	95	115	120	108
15	105	85	120	95	115	130	108
30	105	90	110	95	120	115	106
45	105	100	110	90	115	115	106
60	110	90	110	90	120	120	107
75	105	90	110	95	115	120	106
90	100	90	110	100	125	125	108
120	95	90	115	95	120	125	107
150	95	115	120	95	120	135	113
180	95	110	115	90	125	130	111

Tabelle : Systolischer Blutdruck der Probanden P1 bis P6 nach
Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	115	120	110	105	120	135	117
-15	120	120	105	105	115	130	115
0	120	115	105	95	115	130	113
15	115	120	105	100	110	115	110
30	115	120	100	100	100	120	109
45	110	135	100	100	110	130	114
60	110	135	115	95	105	135	115
75	110	135	105	90	115	135	115
90	105	135	105	100	120	120	114
120	115	130	110	90	105	110	110
150	115	135	105	100	115	110	113
180	110	125	105	90	115	110	109

Tabelle : Systolischer Blutdruck der Probanden p1 bis p6 nach
Verabreichung von Metuclozepam 10 mg p.o.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	115	125	105	105	115	120	114
-15	115	125	105	120	110	120	116
0	115	125	105	120	125	130	120
15	115	115	105	120	110	115	113
30	110	130	100	115	105	120	113
45	115	120	95	125	105	110	112
60	125	130	100	115	110	115	115
75	120	125	105	105	110	115	113
90	115	130	100	115	105	120	114
120	125	135	100	110	110	130	118
150	125	125	100	120	110	130	118
180	120	115	110	120	100	120	114

Tabelle : Systolischer Blutdruck der Probanden P1 bis P6 nach
Verabreichung von Metuclozepam 30 mg p.o.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	55	80	70	65	80	85	73
-15	60	60	70	65	80	85	70
0	60	70	75	65	80	80	72
15	55	80	75	80	80	95	78
30	55	80	75	80	70	85	74
45	60	70	85	70	80	90	76
60	55	70	75	80	70	85	73
75	50	75	75	60	75	85	70
90	65	75	80	70	75	85	75
120	70	80	70	85	75	85	78
150	70	75	75	80	75	90	78
180	70	65	90	75	70	90	77

Tabelle : Diastolischer Blutdruck der Probanden p1 bis p6 nach
Verabreichung von Placebo i.v.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{X}$
-60	80	80	70	65	70	75	73
-15	65	65	75	75	75	80	73
0	70	45	75	75	75	85	71
15	70	75	75	80	75	85	77
30	60	65	75	75	75	80	72
45	70	80	75	75	70	85	76
60	70	70	75	75	80	85	76
75	70	65	75	75	75	80	74
90	65	70	75	70	70	90	73
120	65	80	75	80	80	90	78
150	55	85	80	80	80	80	77
180	65	60	80	80	80	85	75

Tabelle : Diastolischer Blutdruck der Probanden P1 bis P6 nach
Verabreichung von Diazepam 10 mg p.o.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	50	85	65	65	85	90	73
-15	50	60	60	60	85	90	68
0	50	50	60	65	70	85	63
15	50	40	60	65	80	85	63
30	50	60	60	60	85	80	66
45	50	55	60	65	85	85	67
60	55	55	60	60	80	95	68
75	60	55	60	60	85	85	68
90	50	50	60	65	80	90	66
120	65	45	65	60	85	90	68
150	65	65	60	65	80	90	71
180	65	65	65	65	85	85	72

Tabelle : Diastolischer Blutdruck der Probanden p1 bis p6 nach

Verabreichung von Diazepam 10 mg i.v.

t	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	$\bar{x}$
-60	85	60	75	65	80	80	74
-15	85	60	70	65	75	70	71
0	90	75	70	55	80	70	73
15	95	80	70	55	80	75	75
30	95	80	75	55	75	85	78
45	90	90	75	65	75	80	79
60	90	70	70	50	80	85	74
75	90	60	65	45	70	85	69
90	75	90	75	65	65	75	74
120	95	65	65	65	70	75	73
150	95	95	75	65	90	70	81
180	90	75	75	65	75	70	75

Tabelle : Diastolischer Blutdruck der Probanden P1 bis P6 nach
Verabreichung von Metuclozepam 10 mg p.o.

t	p 1	p 2	p 3	p 4	p 5	p 6	$\bar{x}$
-60	90	80	60	80	80	90	80
-15	90	80	60	80	80	85	79
0	90	80	55	80	80	95	80
15	85	80	60	80	80	80	78
30	75	80	60	75	70	80	73
45	85	80	55	85	75	75	76
60	85	80	55	80	80	85	76
75	95	85	55	80	80	75	78
90	85	90	60	80	80	85	80
120	85	75	55	75	75	90	75
150	90	75	55	75	75	90	77
180	90	65	70	85	70	75	76

Tabelle : Diastolischer Blutdruck der Probanden p1 bis p6 nach
Verabreichung von Metuclozepam 30 mg p.o.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, R.L., PARKER, M.L., BLANCO, S. (1966)
Hypothalamic regulation of growth hormone
secretion. *Endocrinology* 78 605
2. ASHCROFT, G.W., ECCLESTON, D., MURRAY, L.G.,
GLEN, A.J., CRAWFORD, T.B.B., PULLAR, J.A.,
SCHIELDS, P.J., WALTER, D.S., BLACKBURN, J.M.,
CHONNECHAN, J., LONEGRAM, M. (1972)
Modified amine hypothesis for the aethiology
of affective illness. *Lancet*: 573-577
3. BLACKARD, W.C., HEIDINGSFELDER, S.A., (1968):
Adrenergic receptor control mechanism for
growth hormone secretion. *J.clin.Invest.*
47 1407
4. BOYD, A.E., LEBOVITZ, H.E. & PFEIFFER, J.B. (1970)
Stimulation of human growth hormone secretion
by L-Dopa, *N.J.Med.* 283 1425-1429
5. BROWN, G.M., REICHLIN, S. (1972): Psychologic
and neural regulation of growth hormone secre-
tion. *Psychosom.Med.* 34 45-61

- 6 BROWN,G.M.,SEGGIE,J.A.,CHAMBERS,J.W.,
ETTIGI,P.G. (1978) Psychoneuroendocrinology
and growth hormone: A review. Psychoneuro-
endocrinology 3 131-153
- 7 BUNNEY,W.E.Jr.,MURPHY,D.E. (1975) Strategies
for the systematik study of neurotransmitter
receptorfunction in man. In: Pre-and post-
synaptic receptors.Usdin,E.,Bunney,W.E.(eds)
Marcel Decker inc, New York
- 8 COPINSCHI,G.,HARTOG,M.,EARLL,J.M.HAVEL,R.J.:
Effect of various blood sampling procedurs on
serum levels of immunoreactive human growth
hormone. Metabolism 16 402-409
- 9 CORRODI,H.,FUXE,K.,LIBRINK,P.,OLSON,L.:(1971)
Minor tranquilizers, stress and central cate-
cholamine neurons. Brain Res. 29,2
- 10 COSTA,E.,GUIDOTTI,A.,MAO,C.C.,SURIA,A.:(1975)
New concept on the mechanisms of action of
benzodiazepines. Life Sci. 17 167
- 11 CZERNIK,A.,KLEESIEK,K.&STEINMEYER,E.M. (1980)
Änderungen neuroendokrinologischer Parameter

im Verlauf von Depressionen. Nervenarzt 51
662-667

- 12 DAVID, H.A., HARTLEY, H.O. & PEARSON, E.S. (1954)
The distribution of the ratio, in a single
normal sample, of range to standard deviation
Biometrika 41 482-493
- 13 FIORETTI, P., MELIS, G.B., PAOLETTI, A.M., PARODO, G.,
CAMINITI, E., CORSINI, G.U. & MARTINI, L. (1978)
Gamma-amino-beta-hydroxy buturic acid stimulates
prolaktin and growth hormone release in normal
woman. J.clin.Endocr, Metab. 47 1336-1340
- 14 FRIEDMANN, M. The use of ranks to avoid the
assumption of normality implicit in the
analysis of variance. J.Amer.Statist.Assoc.
32 (1937) 675-701
- 15 GOMEZ - SANCHEZ, C. & KAPLAN, N.M. (1972)
Apparent inadequacy of L-Dopa stimulation
as a clinical test of growth hormone release.
J.clin.Endocr.Metab. 34 1105-1107
- 16 HAEFELY, W., KULCSAR, A., MÖHLER, H., PIERI, L.

POLC,P.,SCHAFFNER,R.: (1975) Possible involment
of GABA in central actions of benzodiazepines.
In: Costa,E.,Grenngard (eds) Mechanisms of
Action od Benzodiazepines. New York Ravens
Press 131

- 17 HAVARD,C.W.H.,SALHANDA,V.F.,BIRD,R.,GARDENER,R.:
The effect of diazepam on pituitary function
in man. J.Endocr.52, 79 (1972)
- 18 IMURA,H.,NAKAI,Y & YOSHIMI,T. (1973) Effect
of 5.hydroxy-tryptophan (5-HTP) on growth
hormone and ACTH release in an man. J.clin.
Endocr.Metab. 36 204-206
- 19 KANGAS,L.,PEKKARINEN,A.,SOURANDER,C.,RAIJOLA,E.:
A comparative gaschromatic stuy on absorption of
diazepam tablets in man: Am.clin.Res.Suppl. 5 12
- 20 KOULU,M.,LAMMINTAUSTA,R., & DAHLSTRÖM,S. (1979a)
Stimulatory effect of acute baclofen adminis-
tration on human growth hormone secretion.
J.clin.Endocr.Metab. 48 1038-1040

- 21 KOULU,M.,LAMMINTAUSTA,R.,KANGAS,L. & DAHLSTRÖM,S
(1979): The effect of Methysergide, Pimozide
and Sodium Valproate on the Diazepam-Stimulated
Growth Hormone Secretion in Man: J.clin.Endocr.
Metab. 48 1119-1222
- 22 KOULU,M.,LAMMINTAUSTA,R. & DAHLSTRÖM,S. (1980)
Effects of some gamma aminobutyric acid (GABA)-
ergic drugs on the dopaminergic control of
human growth hormone secretion. J.clin.Endocr.
Metab. 51 124-129
- 23 LAAKMANN,G.,SCHUMACHER,G.,BENKERT,O. & von
WERDER,K. (1977) Stimulation of growth hormone
secretion by desimipramin and chlorimipramin in
man. J.clin.Endocr.Metab. 44 1010-1013
- 24 LAAKMANN,G.(1980a) Neuroendocrinological
findings on affective disorders after adminis-
tration of antidepressants. Adv.Biol.Psychiat.
5 67-84
- 25 LAAKMANN,G.(1980b) Beeinflussung der Hypophysen-
vorderlappenhormonsekretion durch Antidepressiva
bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen
depressiven Patienten. Nervenarzt 51 725-732

- 26 LAAKMANN,G.,TREUSCH,J.,EICHMEIER,A.,SCHMAUSS,M.,
TREUSCH,U. & WAHLSTER,U. (1982) Inhibitory effect
of phentolamine on diazepam-induced growth
hormone (GH) secretion and lack of effect of
diazepam on prolactin (PRL) in man.:Psychoneuro-
endocrinology 7 135-139
- 27 LAL,S.,TOGIS,G.,MARTIN,J.B.,BROWN,G.M. & GUIDA,F.
(1975) Effekt of clonidin on growth hormone,
prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimu-
lating hormone and thyroid-stimulating hormone
in the serum of normal men. J.clin.Endocr.Metab.
41 827-832
- 28 LANGER,G.,HEINZE,G.,REIM,B. & MATUSSEK,N. (1975)
Growth hormone response to D-amphetamine in
normal controls and in depressive patients.
Neurosci.Lett. 1 185-189
- 29 LANGER,G.,HEINZE,G.,REIM,B. & MATUSSEK,N. (1976)
Reduced growth hormone responses to amphetamine
in "endogenous" depressive patients. Studies
in normal, reactive and endogenous depressive,
schizophrenic, and chronic alcoholic subjects
Archs.gen.Psychiat, 33 1471-1475

- 30 LANGER,G.,SACHAR,E.J. & HALPERN,F.S. (1978)
Effect of dopamine and neuroleptics on plasma
growth hormone and prolactin in normal men.
Psychoneuroendocrinology 3 165-169
- 31 LEEBAW,W.F.,LEE,L.A. & WOOLF,P.D. (1978)
Dopamine affects basal and augmented pituitary
hormone secretion. J.clin.Endocr.Metab. 47
480-487
- 32 LIDBRINK,P.,CORRODI,H.,FUXE,K. & OLSON,L.(1973)
The effects of benzodiazepines, meprobamate
and barbiturates on central monoamine neurons.
In: The Benzodiazepines, S.Garattini,E.Mussini
and L.O.Randall (eds.) p.203 Raven Press
New York.
- 33 MARTIN,J.B.,REICHLIN,S.,BROWN,G.M.: Clinical
Neuroendocrinology, Davis Company,Philadelphia
- 34 MASSARA,F.,CAMANNI,F. (1972) Effect of vrious
adrenergic receptor stimulating and blocking
agents on human growth hormone secretion.
J.Endocrinol. 54 195-206

- 35 Matussek, N. (1978) Neuroendokrinologische Untersuchungen bei depressiven Syndromen
Nervenarzt 49 569-575
- 36 MATUSSEK, N. ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., MÜLLER, F.,
SCHRÖDER, H. T., SCHULTES, H., WASILEWSKI, B. (1980)
Effect of Clonidine on growth hormone release
in psychiatric patients and controls.
Psych. Res. 2 25
- 37 MICHAELIS, J.: (1971) Schwellenwerte des Fried-
mann-Tests, Biometr. Zeitschr. 13 118-129
- 38 MOORE, G. H.: A significance test for time series
analysis. J. Amer. statist. Assoc. 36 (1941)
401-409
- 39 MUELLER, P. S., HENNINGER, G. R. & MC DONALD, R. K.
(1969) Insulins tolerance test in depression.
Archs. gen. Psychiat. 21 587-594
- 40 PARKER, D. C., ROSSMAN, L. G.: Sleep-wake cycle and
human growth hormone, prolaktin and luteinizing
hormone_: Advances in Human Growth Hormone
Research. Raiti, S. (ed). DHEW Publ. No (NIH) 74-612
(1974) 294-312

- 41 PEARSON,E.S.,STEPHENS,M.A. (1964) The ratio of range to standard deviation in the same normale sample. *Biometrika* 51 484-487,p486
- 42 QUABBE,H.J.,SCHILLING,E.,HELGE,H. (1966) Pattern of Growth Hormone Secretion Durin a 24 Hour Fast in Normal Adults. *J.clin.Endocr. Metab.* 26 1173-1177
- 43 QUABBE,H.J.(1977) Chronobiology of growth hormone secretion. *Chronobiologia* Vol.IV 3 216-246
- 44 SACHAR,E.J.,FINKELSTEIN,J.,HELLMAN,L. (1971) Growth hormone response in depressive illnes. *Arch.Gen.Psychiatry* 25 263-270
- 45 SACHS,L. *Angewandte Statistik*, Springerverlag (1978)
- 46 SASSIN,J.F.,PARKER,D.C.,JOHNSON,L.C., ROSSMAN, L.G.,MACE,J.W.,GOTLIN,R.W. (1969a) Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sleep;preliminary study. *Life Sci.* 8 1293-1307

- 47 SASSIN, J.F., PARKER, D.C., MACE, J.W., GOTLIN, R.W.,
JOHNSON, L.C., ROSSMAN, L.G.: Human growth hormone
release: relation to slow wave sleep and sleep-
waking cycles. *Science* 165 513-515 (1969b)
- 48 SIMPSON, G.M. (1956) Principles and Technics
of Applied Mathematics, B. Freedmann (Ed) Wiley,
New York
- 49 SYVÄLATHI, E.K.G. & KANTO, J.H. (1975) Serum
growth hormone, serum immunoreactive insulin
and blood glucose response to oral and intra-
venous diazepam in man. *Int.J.clin.Pharmac.*
12 74-82
- 50 TAKAHARA, J., YUNOKI, S., YAKUSHIJI, W., YAMAUCHI, J.,
YAMANE, Y. & OFUJI, T. (1977) Stimulatory effects
of gamma-hydroxybuturic acid on growth hormone
and prolactin release in humans. *J.clin.Endocr.*
Metab. 44 1014-1017
- 51 TAKAHARA, J., YUNOKI, S., YAKUSHIJI, W., HOSOGI, H. &
OFUJI, T. (1980) Stimulatory effects of gamma-
aminohydroxybuturic acid (GABOB) on growth
hormone, prolactin and cortisol release in man.
Horm.Metab.Res. 12 31-34

- 52 TAKAHASHI, Y., KIPNIS, D.M., DAUCHADAY, W.H.: (1968)
Growth hormone secretion during sleep. J.clin.
Invert. 47 2079-2090
- 53 TAMMINGA, C.A., CRAYTON, J.W. & CHASE, T.N. (1978)
GABA-agonist therapy in schizophrenia. Am.J.
Psychiat. 135 746-747
- 54 TAYLOR, K.M., LAVERTY, R. (1969) The effect of
chlordiazepoxide, diazepam and nitrazepam on
catecholamine metabolism in regions of the
rat brain. Eur.J.Pharmacol. 8 296
- 55 WALLIS, W.A. Rough-and-ready statistical tests.
Industrial Quality Control 8 (1952) 5 35-40
- 56 WILCOXON, F. & WILCOX, R.A. Some Rapid Approximate
Statistical Procedures. Lederle Laboratories,
Pearl River, New York 1964
- 57 WIRZ-JUSTICE, A., PÜHRINGER, W., LACOSTE, V., GRAW, P.
& GASTPAR, M. (1976) Intravenous L-5-Hydroxy-
tryptophan in normal subjects: an interdisciplinary
precursor loading study. Int.Pharmacopsychiat. 9 272-288

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

D	= Diazepam
DMI	= Desimipramin
GH	= Wachstumshormon
HVL	= Hypophysenvorderlappen
M	= Metuclazepam
Plac	= Placebo
PRL	= Prolaktin

LEBENS LAUF

Jürgen Treusch, geb. am 6.3.1944 in Worms

Vater: Ernst Treusch, Schriftsetzer

Mutter: Magdalena Treusch, Verkäuferin

Schulbildung	50-58	Volksschule Worms
Berufsausbildung		
Berufstätigkeit	58-61	Kachelofenbauerlehre Berufsschule Gesellenprüfung
	61-62	Berufsausübung
	62-74	Zeitsoldat der Bundes- wehr, Hauptfeldwebel
	69-74	Abendgymnasium Kassel, Allg. Hochschulreife
Studium	75-82	LMU München Humanmedizin Approbation
Berufstätigkeit als Arzt	82-83	Kreiskrankenhaus Türkheim Chirurg. Abteilung
	seit 1983	Herz-Kreislaufklinik der LVA Schwaben Bad Wörishofen

Verheiratet seit 1979, zwei Töchter

